

NACHWEIS VON ALKOHOL IM GEHIRN.

UNTERSUCHUNG ZUR METHODE

Beeinflussung des Alkoholspiegels

durch Coffein

Ulfert Schlotthauer

1966

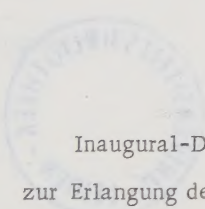
Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Frankfurt am Main

Direktor : Professor Dr. P. Holtz

NACHWEIS VON ALKOHOL IM GEHIRN.

UNTERSUCHUNG ZUR METHODE

Beeinflussung des Alkoholspiegels durch Coffein



Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Zahnmedizin

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Johann Wolfgang Goethe-Universität

zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

Ulfert Schlotthauer

aus Fritzlar

Frankfurt/Main, 1966

Dekan : Professor Dr. W. Rotter
Referent : Professor Dr. G. Taubmann
Korreferent : Professor Dr. J. Gerchow
Mündliche Prüfung : 5. Mai 1966



Inhaltsangabe

- I Einleitung
- II Hauptteil
 - 1) Grundlagen und Voraussetzungen für die Durchführung der Versuche
 - 2) Methodik der Versuche
 - 3) Bestimmung der Blutalkoholkonzentration
 - 4) Eigene Versuche - Verlauf und Ergebnisse
- III Zusammenfassung
- IV Literaturübersicht



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546410_0015

Einleitung

Untersuchungen am hiesigen Institut beschäftigen sich seit einiger Zeit mit der Frage, wie das Eindringen von zentralwirksamen Substanzen durch die gleichzeitige Anwesenheit von Substanzen der Xanthingruppe, insbesondere Coffein und Theophyllin, beeinflußt wird.

Eine solche Beeinflussung ist in einzelnen Fällen nachgewiesen, in anderen wird sie vermutet.

Friedrich, H. hat für diese Fragen allgemeine Prinzipien gefunden.
Huttary, G. konnte nachweisen, daß Salizylsäure bei Anwesenheit von Coffein leichter in das Zentralnervensystem eindringt.

Wir meinen nun, daß die häufig anzutreffende Kombination von Analgetica mit Coffein ihren Sinn in der Hauptsache nicht darin hat, daß ein belebender Effekt erzielt wird, sondern, daß der Wirkungseintritt durch die Anwesenheit von Coffein beschleunigt wird. Praktische Erfahrungen sprechen dafür.

Nun ist es zweifellos nicht erlaubt, in allen Fällen ein gleichsinniges Verhalten von vornherein anzunehmen. Eine Frage, die uns theoretisch und praktisch besonders interessierte, war die, ob das Eindringen von Äthylalkohol in das Zentralnervensystem durch Coffein verändert wird, und wenn ja, in welchem Sinne.

Allgemein bekannt ist ja, daß man die Wirkung des Alkohols durch Coffein zu mildern versucht. Die Fragestellung ist also : Wird nach oraler Applikation von Alkohol zusammen mit Coffein das Auftreten von Alkohol im Gehirn nach Menge und Geschwindigkeit gegenüber der Kontrolle ohne Coffein verändert ? Einzelbeobachtungen zu diesem Thema liegen bereits vor, sie überzeugen nicht recht, teils wegen der geringen Zahl der zugrundeliegenden Einzelversuche, teils wegen der Technik.

K. H. Meyer fand, daß bei Ratten nach einer Applikation von Alkohol nur in der Resorptionsphase die Blutalkoholwerte von den Werten im Großhirn überschritten werden. Er konnte feststellen, daß eine unterschiedliche Ver-

teilung im Gehirn erfolgt. Die Tabelle 23 seiner Arbeit, bei der für das

Telencephalon	0,69
Diencephalon	0,55
Mesencephalon	0,55
Cerebellum	0,55
Medulla oblongata	0,43

angegeben sind (Carotisblut = 1), bestärkt uns in der Meinung, daß die Methode unzureichend war.

Es fehlt bei ihm außerdem der Nachweis, daß mit seiner Methode der Alkohol des Hirns restlos erfaßt wird. Er untersuchte mit der Widmark-Methode ganze Stücke des Hirns ohne vorherige Zerkleinerung. Bei diesem Verfahren können sich leicht Alkoholmengen unbekannter Größe dem Nachweis entziehen.

Die Habilitationsarbeit von K. Herold, die in liebenswürdiger Weise von Herrn Prof. Gerchow, Direktor des Institutes für Gerichtliche und Soziale Medizin in Frankfurt beschafft werden konnte, zeigt die ganzen Schwierigkeiten der bisher üblichen Methode mit Hirnstückchen zu arbeiten. Herold untersuchte von 81 Leichen Hirnteile auf ihren Alkoholgehalt. Er selbst scheint, ohne daß er es sagt, große Bedenken gehabt zu haben. Um keinen "Restalkohol" in dem zu untersuchenden Hirnstückchen zu behalten, läßt er dieses längere Zeit im Wärmeschrank.

Auf S. 29, Abschn. 4, schreibt er: "Einem eventuellen Zurückbleiben von Alkohol in den untersuchten Gewebsteilchen bei der Originalmethode nach Widmark wurde dadurch entgegengewirkt, daß die Kölbchen teilweise bis 24 Stunden im Wärmeschrank verblieben."

Auf S. 55 gibt er an, daß die mit Gehirngewebe beschickten Widmarkkölbchen 19 Stunden im Wärmeschrank blieben.

Und auf S. 53 sagt er, daß sie "über Nacht" im Wärmeschrank gelassen wurden.

Es ist an dieser Stelle interessant zu sehen, daß bei genügend langer Dauer des Versuches, nämlich 3,5 Stunden nach Versuchsbeginn, die Werte für Blut- und Hirnteile mit Ausnahme der Medulla, praktisch identisch werden. (s. Tabelle S. 53)

Wir möchten schon an dieser Stelle sagen, daß die von uns entwickelte Methode, die es gestattet, zugesetzte Alkoholmengen mit ausreichender Genauigkeit wiederzufinden, den Vorzug verdient vor der bisherigen Arbeitsweise, bei der man nie mit Sicherheit sagen kann: Ist bei kurzer Inkubationszeit aller Alkohol übergegangen, oder ist bei langer Inkuba-

tionszeit der reagierende Anteil nur Alkohol gewesen?" Wir könnten uns vorstellen, daß bei langen Inkubationszeiten autolytische Produkte vorkommen.

H. Pusch stellte in seinen Versuchen fest, daß der Verlauf der Blutalkoholkurve in keiner Weise durch Coffein als Kaffee beeinflusst wird. Er ließ in einer Versuchsreihe sofort nach Beendigung der Alkoholaufnahme, in einer anderen 1 Stunde nach beendigter Alkoholaufnahme, Kaffee trinken. Er fand, daß die lähmende Wirkung des Alkohols zurückgedrängt wird. Er hat seine Ergebnisse allerdings nur an 2 Versuchspersonen erhalten.

H. Schelb fand, daß die psychischen Alkoholerscheinungen durch Coffein wesentlich abgeschwächt werden, während der Verlauf der Blutalkoholkurve durch Coffein nach ihm nicht verändert wird.

H. Koopmann und H. Kempfski haben Versuchspersonen zum Teil nach reichlicher Nahrungsaufnahme, zum Teil "nüchtern" 200 ccm Kognak (45 % Alkohol) und später 300 ccm Bohnenkaffee gegeben.

Sie stellten fest,

1. daß der Bohnenkaffee einen ernüchternden Einfluß hatte,
2. daß die ernüchternde Wirkung des Kaffees keinen Einfluß auf den Blutalkoholwert ausübt,
3. daß der Alkoholgeruch in der Ausatemungsluft nach der Kaffeeabgabe vorübergehend verschwindet,
4. daß ein Blutalkoholwert nach tatsächlich erfolgtem Kaffeegebruß forensisch anders bewertet werden muß als der Blutalkoholwert einer Person, die nach Alkoholgebruß keinen Kaffee zu sich genommen hat.

I. Gerchow und V. Sachs haben bei ihren experimentellen Untersuchungen über "Promille Ex" gefunden, daß "Promille Ex" die alkoholbedingte Enthemmung in manchen Fällen zu verstärken scheint. Als Ursache wird eine zusätzliche Coffeinwirkung vermutet.

Allgemein zeigten frühere Untersuchungen, daß sich die Blutalkoholkurve nach Coffeingabe nicht, bzw. nicht wesentlich ändert. (Weitere Literatur, siehe Elbel-Schleyer).

Grundlagen und Voraussetzungen für die Durchführung der Versuche.

Um zu brauchbaren Ergebnissen zu kommen, mußten wir eine Methode für den Nachweis von Alkohol im Gewebe, speziell im Hirn, finden. Voraussetzung der Methode ist, daß zugesetzte bekannte Alkoholmengen mit ausreichender Genauigkeit wiedergefunden werden. Wir gingen folgendermaßen vor :

Mit einem Glasemulgator, auch als Gewebemörser bezeichnet, wird ein frisch präpariertes und gewogenes Gehirn mit der gleichen Gewichtsmenge einer wäßrigen, z.B. 3 %oigen alkoholischen Lösung versetzt. (Standardröhrchen von Merk) Diese Verdünnung erfolgt, um eine pipettierbare Flüssigkeit zu erhalten. Der Unterschied des spezifischen Gewichtes von Gehirn und Wasser ist so gering, (spezifisches Gewicht des Gehirns liegt bei 1,036) daß er unberücksichtigt bleiben kann.

Wir haben zunächst in einem Vorversuch geprüft, ob durch den Emulgiervorgang, der ja eine Berührung mit der Luft mit sich bringt, ein Alkoholverlust auftritt. Dies haben wir an Blut untersucht. Eine Blutprobe aus dem Material des Gerichtsmedizinischen Institutes wurde geteilt, der erste Teil direkt nach Widmark bestimmt, der zweite Teil homogenisiert und danach bestimmt. Das Ergebnis zeigt folgende Tabelle :

Alkoholgehalt vor Homogenisierung = 1,49 ‰

Alkoholgehalt nach Homogenisierung :

1. = 1,45 ‰ = 97,5 %

2. = 1,46 ‰ = 98,0 %

3. = 1,47 ‰ = 99,0 %

4. = 1,44 ‰ = 96,5 %

Alkoholgehalt vor Homogenisierung = 1,65 ‰

Alkoholgehalt nach Homogenisierung :

1. = 1,58 ‰ = 96,0 %

2. = 1,60 ‰ = 97,0 %

3. = 1,61 ‰ = 97,5 %

4. = 1,59 ‰ = 96,5 %

Alkoholgehalt vor Homogenisierung = 1,72 ‰

Alkoholgehalt nach Homogenisierung :

$$1. = 1,70 ‰ = 98,5 ‰$$

$$2. = 1,70 ‰ = 98,5 ‰$$

$$3. = 1,72 ‰ = 100,0 ‰$$

$$4. = 1,71 ‰ = 99,5 ‰$$

Wir emulgierten nun Hirn, wie vorher beschrieben. Der gefundene Werte wird mit zwei multipliziert, da die Verdünnung berücksichtigt werden muß.

In der folgenden Zusammenstellung heißt A_o Konzentration des zugesetzten Alkohols

H_1) emulgiertes Hirn in
 H_2) Doppelbestimmung

$$A_o = 3 ‰$$

$$\begin{array}{r} \hline H_1 = 1,42 \end{array} \quad 1,49 = 2,98 ‰ = 99,5 ‰$$

$$H_2 = 1,57$$

$$\begin{array}{r} H_1 = 1,49 \end{array} \quad 1,46 = 2,92 ‰ = 97,5 ‰$$

$$H_2 = 1,42$$

$$A_o = 2,8 ‰$$

$$\begin{array}{r} \hline H_1 = 1,42 \end{array} \quad 1,38 = 2,76 ‰ = 98,5 ‰$$

$$H_2 = 1,35$$

$$\begin{array}{r} H_1 = 1,46 \end{array} \quad 1,41 = 2,82 ‰ = 101 ‰$$

$$H_2 = 1,36$$

$$\begin{array}{r} H_1 = 1,39 \end{array} \quad 1,365 = 2,73 ‰ = 97,5 ‰$$

$$H_2 = 1,34$$

Wie man sieht, wird der zugesetzte Alkohol im Hirn praktisch quantitativ wiedergefunden.

In einem weiteren Vorversuch wollten wir feststellen, ob im Hirn reduzierende Substanzen vorhanden sind, die als Blindwert zu gelten hätten. Es wurde Blut und Hirn von Ratten nach der Methode von Widmark, die nachher beschrieben wird, untersucht. Die Ratten hatte noch niemals Alkohol erhalten.

Hier sind folgende Ergebnisse :

	<u>Blut</u>	<u>Hirn</u>
Ratte 1	0,10 ‰	0,08 ‰
Ratte 2	0,08 ‰	0,08 ‰
Ratte 3	0,08 ‰	0,09 ‰
Ratte 4	0,08 ‰	0,04 ‰
Durchschnitt :	0,085 ‰	0,0725 ‰

Die Übereinstimmung zwischen vorgelegtem und wiedergefundenem Alkohol in dem früher beschriebenen Versuch ist also möglicherweise nicht ganz so gut, wie es zunächst den Anschein hat, da der "Blindwert" zu einer Erhöhung des gefundenen Gesamtalkoholwertes führen müßte. Hierbei bliebe unklar, ob es sich um echten endogenen Alkohol handelt, oder die bei sehr niedrigen Werten große Schwankungsbreite der Methode einen "Blindwert" vortäuscht, oder ob es sich um reduzierende Substanzen anderer Art handelt. Für unsere Fragestellung mit ihren so viel höheren Konzentrationen spielt der "Blindwert" bei Blut und Hirn praktisch gleich, keine Rolle.

Methodik der Versuche

Für die Versuche verwendeten wir männliche weiße Ratten, die im Gewicht zwischen 100 und 200 g lagen. Es wurden jeweils zwei Versuchsreihen alternierend durchgeführt, d.h. Versuche mit Alkoholgabe allein und solche, mit Alkohol und Coffein abwechselnd in kurzen Abständen von halben oder ganzen Tagen. Wir wollten dadurch vermeiden, daß äußere, nicht ohne weiteres faßbare Einflüsse, besonders der Wetterwechsel, die Ergebnisse beeinflussen konnte. Es wurden an einem Tag aber nie mehr als 8 Tiere verarbeitet. In der ersten Versuchsreihe erhielten die Ratten 2,5 g Alkohol je kg Körpergewicht in 50%-iger Lösung oral mit der Schlund-

sonde, nachdem sie 48 Stunden gehungert hatten. In der zweiten Versuchsreihe wurde den Ratten zusammen mit dem Alkohol Coffein, gegeben :

Diese Tiere erhielten also 2,5 g Alkohol in 50%iger Lösung, in der das Coffein purum gelöst war, und zwar so, daß die Tiere mit dem Alkohol 0,063 g Coffein pro kg erhielten.

Das Blut für die Alkoholbestimmung wurde dann so gewonnen, daß die Ratten in den vorgesehenen Abständen decapitiert wurden. Dabei wurde zunächst nur eine Carotis angeschnitten, so daß das Blut rein gewonnen werden konnte.

Man muß diese Vorsichtsmaßnahme treffen, damit nicht beim Durchschneiden der Speiseröhre noch evtl. nicht resorbierter Alkohol aus dem Magen die Werte verfälscht. Danach wurde der ganze Kopf abgetrennt, und das Gehirn nach Aufklappen der Schädelkalotte sauber herauspräpariert. Anhaftende Spuren von Blut wurden mit Hilfe von Filtrierpapier beseitigt. Dann wurde das Gehirn gewogen und im Emulgator mit der gleichen Menge Wasser auf das doppelte verdünnt und emulgiert.

Bestimmung der Blutalkoholkonzentration

Die BAK.-Bestimmung wurde nach dem von Grüner abgewandelten Widmarkschen Verfahren gemacht. Von ihm wurde eine verhältnismäßig einfache photometrische Alkoholbestimmungsmethode ausgearbeitet, bei der die gesamte Titration, wie sie von Widmark beschrieben wird, mit allen Fehlermöglichkeiten wegfällt. Die Bestimmung ist bis zu der Entnahme der Kölbchen aus dem Thermostat die gleiche wie die bei der üblichen Widmarkmethode. Nach dem Öffnen der Widmarkkölbchen werden 20 ml Aqua dest. hinzugegeben, die Kölbchen kurz geschüttelt und 15 Minuten stehen gelassen. Der Farbverlust der Bichromatschwefelsäure entspricht dem Alkoholgehalt des Blutes. Es wurden die einzelnen Proben gegen einen Leerwert bei einer Wellenlänge von 465 m μ photometriert. Unter Berücksichtigung der eingewogenen Blutmenge bzw. der eingewogenen Hirnemulsion ergibt sich aus dem Extinktionswert sofort der jeweilige Alkoholgehalt.

Als Meßgerät diente uns das "Elko II" der Fa. Zeiß.

Die Tiere, die Alkohol allein bekommen hatten, waren nach 30' schwach

narkotisiert und reagierten gerade eben auf Kneifen.

Der Senkung der Kurve bei 45' und 60' entsprach eine leicht verstärkte Reaktion auf äußere Reize, die Erhöhung bei 90' war aber nicht mehr von einem Zustand leichter Narkose, wie bei 30', begleitet. Im weiteren Verlauf wurden die Tiere zusehends munterer und näherten sich dem normalen Verhalten.

Die Tiere, die Alkohol und Coffein erhalten hatten, waren über den ganzen Versuchsverlauf außerordentlich munter und zeigten keine Anzeichen einer auch nur leichten Narkose, wobei es offen bleiben mag, ob für dieses Verhalten die geringe Blut- und Hirnalkoholkonzentration oder die Coffeinwirkung oder beides verantwortlich sind.

Wir möchten schon an dieser Stelle Herrn Prof. Gerchow für den Rat und die Unterstützung, die er und seine Mitarbeiter am Institut für Gerichtliche und Soziale Medizin uns zuteil werden ließen, herzlich danken.

Verlauf und Ergebnisse der auf die Fragestellung gerichteten Versuche

Die Ratten erhielten mit der Schlundsonde in einer Versuchsreihe, nachdem sie 48 Stunden lang nüchtern gehalten waren, 50%-igen Alkohol, und zwar 2,5 g Alkohol pro kg. Die Ratten wurden nach jeweils 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 360 Minuten nach der Applikation getötet. Für den ersten Teil der Versuche, d. h. in der Zeit von 0 - 60 Minuten, verwendeten wir für jeden Zeitpunkt 6 - 8 Ratten, für den zweiten Teil, also von 90 - 360 Minuten, je 3 Ratten. Es wurde in der vorher beschriebenen Weise der Alkohol des Blutes und des Gehirns bestimmt. Die folgenden Kurven und Tabellen bieten jeweils die Zusammenstellung der Durchschnittswerte.

Tabelle 1

Die gesamten Werte und Durchschnittswerte von den Versuchen
ohne Coffein

15 Minuten

		Blut	Hirn	Gewicht der Ratte
Ratte	1	0,76 ‰	0,86 ‰	155 gr
	2	0,68 ‰	0,76 ‰	165 gr
	3	1,50 ‰	1,50 ‰	120 gr
	4	1,00 ‰	0,97 ‰	165 gr
	5	0,97 ‰	0,98 ‰	150 gr
	6	0,70 ‰	0,72 ‰	150 gr
	7	0,70 ‰	0,70 ‰	170 gr
	8	0,73 ‰	0,74 ‰	170 gr
Durchschnitt		0,89 ‰	0,90 ‰	155,63 gr

30 Minuten

Ratte	1	1,43 ‰	1,47 ‰	165 gr
	2	2,74 ‰	2,50 ‰	135 gr
	3	3,09 ‰	2,98 ‰	130 gr
	4	2,08 ‰	1,98 ‰	150 gr
	5	1,97 ‰	1,57 ‰	150 gr
	6	1,82 ‰	1,65 ‰	150 gr
	7	1,50 ‰	1,17 ‰	150 gr
	8	1,41 ‰	1,22 ‰	180 gr
Durchschnitt		2,00 ‰	1,83 ‰	151,25 gr

45 Minuten

Ratte	1	0,98 ‰	1,00 ‰	160 gr
	2	1,35 ‰	1,38 ‰	160 gr
	3	0,55 ‰	0,73 ‰	150 gr
	4	0,55 ‰	0,54 ‰	120 gr
	5	0,71 ‰	0,70 ‰	175 gr
	6	0,49 ‰	0,36 ‰	175 gr
	7	0,45 ‰	0,38 ‰	170 gr
	8	0,98 ‰	0,69 ‰	175 gr
Durchschnitt		0,76 ‰	0,72 ‰	160,63 gr

60 Minuten

	Blut	Hirn	Gewicht der Ratte
Ratte 1	1,01 ‰	1,34 ‰	160 gr
2	0,47 ‰	0,70 ‰	210 gr
3	1,24 ‰	1,50 ‰	220 gr
4	0,83 ‰	0,86 ‰	180 gr
5	0,37 ‰	0,38 ‰	210 gr
6	0,72 ‰	0,82 ‰	180 gr
7	1,36 ‰	1,52 ‰	150 gr
8	1,33 ‰	1,62 ‰	160 gr
Durchschnitt	0,91 ‰	1,09 ‰	183,75 gr

90 Minuten

Ratte 1	1,80 ‰	1,60 ‰	140 gr
2	2,15 ‰	2,00 ‰	120 gr
3	1,77 ‰	1,74 ‰	180 gr
Durchschnitt	1,90 ‰	1,78 ‰	146,67 gr

120 Minuten

Ratte 1	0,83 ‰	0,47 ‰	140 gr
2	1,79 ‰	1,26 ‰	120 gr
3	0,95 ‰	0,62 ‰	110 gr
Durchschnitt	1,40 ‰	0,96 ‰	123,33 gr

180 Minuten

Ratte 1	0,83 ‰	0,47 ‰	195 gr
2	1,08 ‰	0,76 ‰	200 gr
3	1,12 ‰	0,90 ‰	190 gr
Durchschnitt	1,01 ‰	0,71 ‰	195 gr

240 Minuten

Ratte 1	1,11 ‰	1,05 ‰	150 gr
2	1,03 ‰	0,75 ‰	140 gr
3	1,05 ‰	0,94 ‰	135 gr
Durchschnitt	1,06 ‰	0,91 ‰	141,67 gr

360 Minuten

Ratte 1	0,63 ‰	0,31 ‰	150 gr
2	0,75 ‰	0,66 ‰	130 gr
3	1,10 ‰	0,72 ‰	160 gr
Durchschnitt	0,83 ‰	0,56 ‰	146,67 gr

Tabelle 2

Die gesamten Werte und Durchschnittswerte von den Versuchen
mit Coffein

15 Minuten

		Blut	Hirn	Gewicht der Ratte
Ratte	1	0,67 ‰	0,42 ‰	165 gr
	2	0,37 ‰	0,19 ‰	180 gr
	3	0,43 ‰	0,20 ‰	185 gr
	4	0,45 ‰	0,28 ‰	170 gr
	5	0,44 ‰	0,30 ‰	165 gr
	6	0,65 ‰	0,40 ‰	170 gr
	7	0,51 ‰	0,22 ‰	155 gr
	8	0,14 ‰		200 gr
Durchschnitt		0,46 ‰	0,25 ‰	173,75 gr

30 Minuten

Ratte	1	1,18 ‰	0,84 ‰	175 gr
	2	0,70 ‰	0,66 ‰	160 gr
	3	0,99 ‰	0,76 ‰	150 gr
	4	0,84 ‰	0,90 ‰	130 gr
	5	1,04 ‰	1,04 ‰	130 gr
	6	0,66 ‰	0,72 ‰	130 gr
	7	1,24 ‰	1,10 ‰	145 gr
Durchschnitt		0,95 ‰	0,86 ‰	145,71 gr

45 Minuten

Ratte	1	0,42 ‰	0,23 ‰	170 gr
	2	0,28 ‰	0,18 ‰	180 gr
	3	0,39 ‰	0,35 ‰	200 gr
	4	0,18 ‰	0,17 ‰	180 gr
	5	0,43 ‰	0,33 ‰	180 gr
	6	0,62 ‰	0,44 ‰	175 gr
Durchschnitt		0,39 ‰	0,29 ‰	180,83 gr

60 Minuten

		Blut	Hirn	Gewicht der Ratte
Ratte	1	0,80 ‰	1,16 ‰	220 gr
	2	0,54 ‰	0,74 ‰	200 gr
	3	0,52 ‰	0,80 ‰	200 gr
	4	0,60 ‰	0,84 ‰	160 gr
	5	0,78 ‰	0,82 ‰	160 gr
	6	0,92 ‰	0,98 ‰	170 gr
	7	0,66 ‰	0,80 ‰	145 gr
	8	1,08 ‰	1,00 ‰	150 gr
Durchschnitt		0,75 ‰	0,89 ‰	175,63 gr

90 Minuten

Ratte	1	1,23 ‰	1,24 ‰	130 gr
	2	1,44 ‰	1,22 ‰	150 gr
	3	0,78 ‰	0,66 ‰	120 gr
Durchschnitt		1,15 ‰	1,04 ‰	133,33 gr

120 Minuten

Ratte	1	0 ‰	0 ‰	115 gr
	2	0 ‰	0 ‰	115 gr
	3	0,46 ‰	0,18 ‰	105 gr
Durchschnitt		0,15 ‰	0,06 ‰	111,67 gr

180 Minuten

Ratte	1	0,35 ‰	0,38 ‰	240 gr
	2	0,55 ‰	0,43 ‰	260 gr
	3	0 ‰	0 ‰	160 gr
Durchschnitt		0,27 ‰	0,27 ‰	330 gr

240 Minuten

Ratte	1	0 ‰	0 ‰	130 gr
	2	0 ‰	0 ‰	130 gr
	3	0 ‰	0 ‰	110 gr
Durchschnitt		0 ‰	0 ‰	123,33 gr

360 Minuten

Ratte	1	0 ‰	0 ‰	140 gr
	2	0 ‰	0 ‰	140 gr
	3	0 ‰	0 ‰	140 gr
Durchschnitt		0 ‰	0 ‰	140 gr

— 2,5g/kg ALKÖHOL/BLUTWERT

- - - 2,5g/kg ALKÖHOL/HIRNWERT

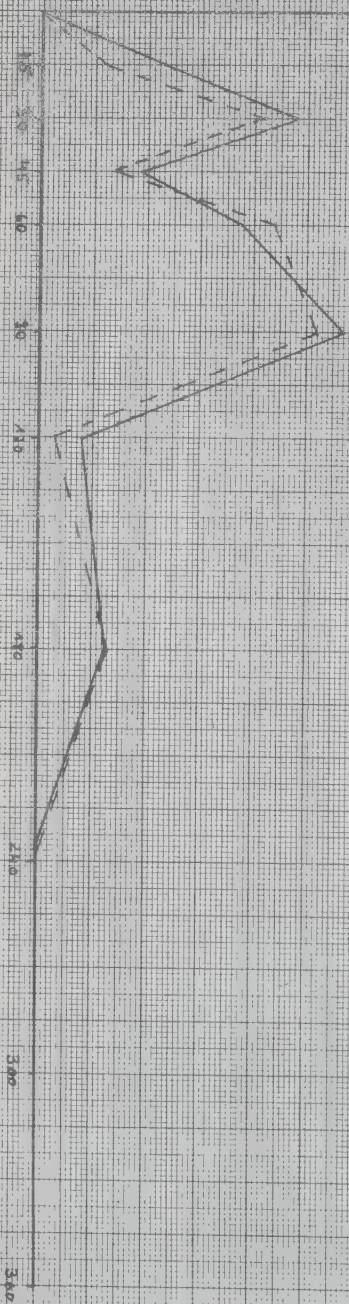


2,5 g kg ALKOHOL + COFFEIN 0,063 g kg BLUTWERT

2,5 g kg ALKOHOL + COFFEIN 0,063 g kg HIRNWERT

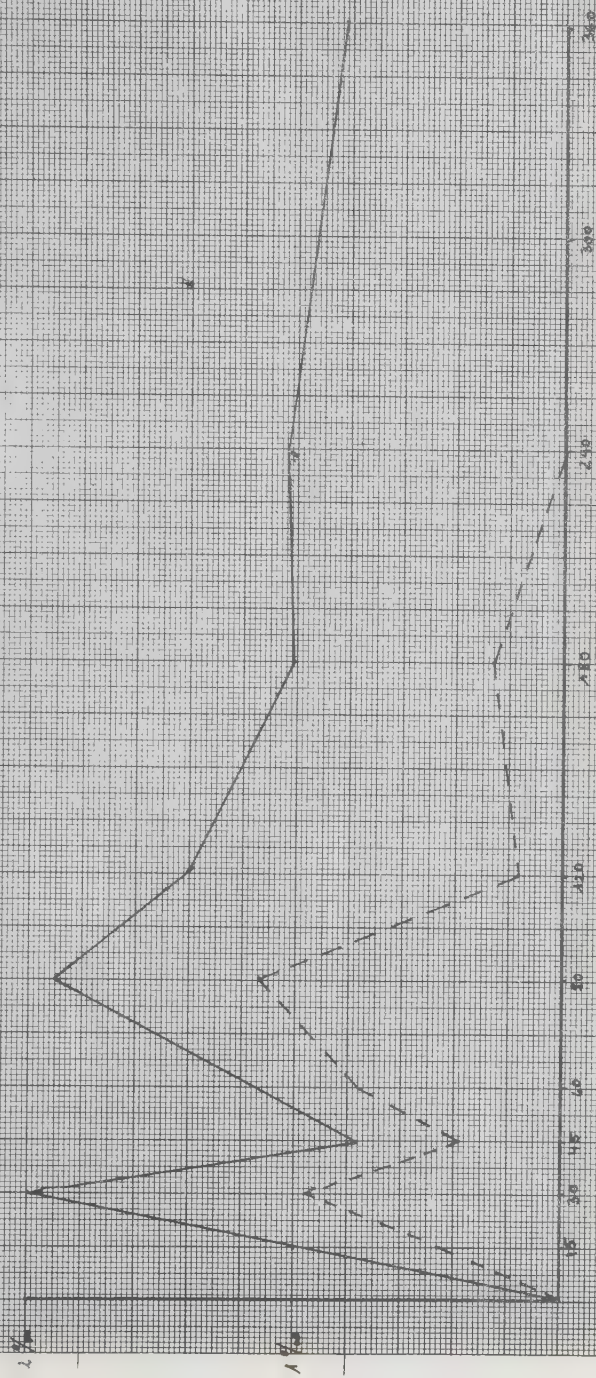
2/6

1/6



2,5g kg ALKOHOL BLUTWERT

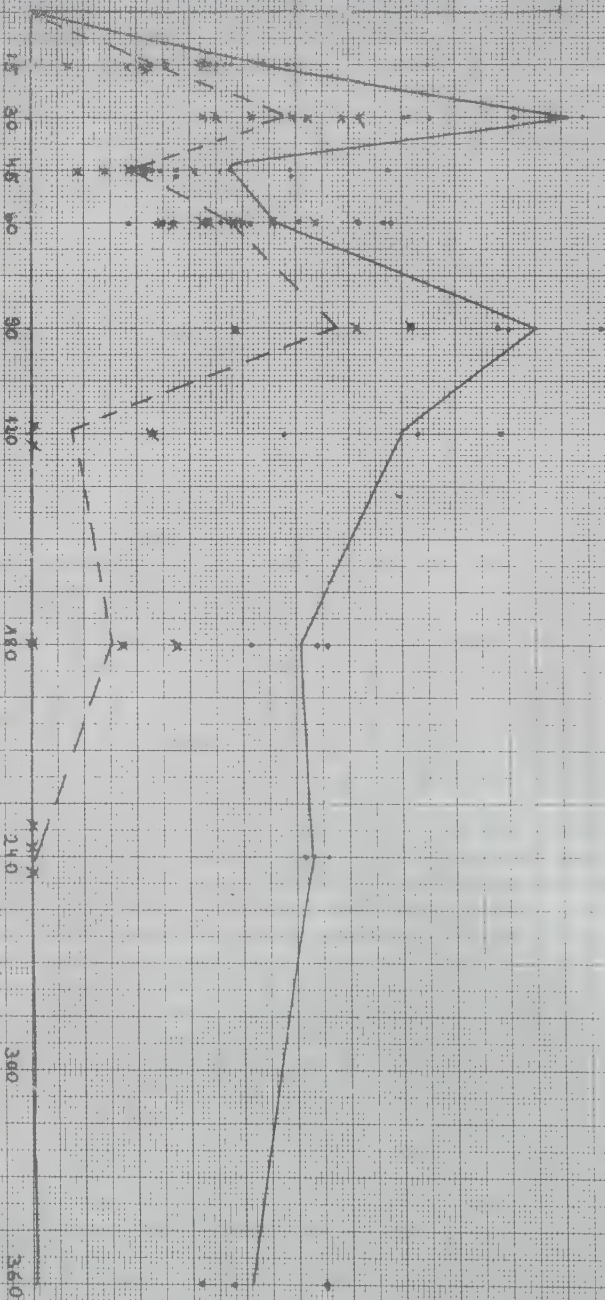
2,5g kg ALKOHOL + COFFEN 0,063g kg BLUTWERT



ALKOHOL / BLUTWERT OHNE COFFEIN

ALKOHOL / BLUTWERT MIT COFFEIN

AUFZEICHNUNG ALLER GEFUNDENEN
WERTE MIT MITTELWERT KURVEN



Nach Applikation von Alkohol allein sieht man einen steilen Anstieg der Kurve auf Werte um 2 ‰. Dann aber tritt hier eine deutliche Abweichung von dem zu vermutenden Verlauf auf, insofern, als eine sehr deutlich gezeichnete negative Zacke zu beobachten ist, bei der die Werte wieder vorübergehend bis auf 0,76 ‰ im Durchschnitt bei Blut, 0,72 ‰ bei Hirn sinken.

Die Streuung der Werte ist, wie aus der Tabelle ohne weiteres zu sehen ist, außerordentlich hoch; dies ist zweifellos ein nicht zu leicht zu nehmender Fehler. Wir glauben ihn aber in Kauf nehmen zu müssen, da ein praktischer Wert nur dann zu erwarten ist, wenn an der innerlichen Applikation festgehalten wird. Wie gänzlich anders die Dinge aussehen, wenn man andere Applikationswege wählt, wird in einer zweiten Arbeit beschrieben werden.

Die Erscheinung der negativen Zacke stellte uns vor erhebliche Schwierigkeiten, einerseits war ihre Existenz durch eine große Reihe von Einzelversuchen an verschiedenen Tagen so eindeutig gesichert, daß man sie nicht einfach negieren konnte, andererseits haben zahlreiche wiederholte Versuche die negative Zacke in diesem Umfang nicht wieder aufzeigen können, wohingegen ein Plateau mit einer Delle oft beobachtet wurde.

Wir hielten es nicht für zulässig, diesen Befund, so merkwürdig er ist, nicht mitzuteilen, dies um so mehr, als eine Arbeit von O. Grüner und C. Federlin ganz erstaunliche Kurveineinbrüche in die Alkoholkurve unter Coffein zeigt.

Wir wollen hier nicht mißverstanden werden, direkt vergleichbar sind Grüners Befunde mit den unsrigen nicht, da er sie ja nur nach Coffein bekommt und wir sie in unseren Versuchsreihen mit und ohne Coffein gesehen haben. Das Wichtige scheint uns zu sein, daß es solche negativen Zacken überhaupt gibt, wie auch immer der Mechanismus ihres Zustandekommens aussehen mag.

Der Einbruch in die alten klassischen Vorstellungen Widmarks - Herold spricht von einem Theorem Widmarks - sollte in seinen praktischen Konsequenzen für die Beurteilung von Blutalkoholwerten bedacht werden.

In dem uns zunächst interessierenden Zusammenhang war es wichtig, mit diesem Verlauf eine andere Kurve zu vergleichen, die gewonnen wurde bei der Applikation von Alkohol zusammen mit Coffein. Hier zeigt sich nun ein ganz eindeutiger Unterschied gegenüber der "Normalkurve".

Die Blut- und Hirnwerte liegen durchweg etwa halb so hoch wie in den Versuchen mit Alkohol allein. Dieser Befund ist an allen wesentlichen Punkten durch eine ausreichende Zahl von Einzelversuchen gesichert. Die Blutalkoholkurve bei gleichzeitiger oraler Applikation von Coffein blieb während der ganzen Versuchsreihe eindeutig etwa halb so hoch wie in den Versuchen mit Alkohol allein. Die Hirnalkoholwerte korrespondieren überall erstaunlich genau mit den Blutalkoholwerten, was ja schließlich die Voraussetzung der forensischen Verwendung der Widmarkreaktion ist.

Der Alkohol erscheint auch nicht zu irgendeinem Zeitpunkt erhöht wieder, denn wir stellten fest, daß die Kurve später langsam absinkt und den Nullwert erreicht.

Sie verläuft praktisch genau so wie eine Alkoholkurve mit weniger Alkohol, etwa der halben Menge.

Es wurde natürlich überlegt, wie es zu dieser Verringerung der Werte auf etwa die Hälfte kommt. Wir haben deshalb untersucht, ob eine diuretische Wirkung des Coffeins zu einer beschleunigten Ausscheidung des Alkohols mit dem Harn führt und haben dies in drei Versuchsreihen geprüft.

In der ersten Versuchsreihe wurde der Harn von 10 Ratten während eines Zeitraumes von 5 Stunden aufgefangen, gemessen und auf Alkohol untersucht. Bei diesen Versuchen haben wir zusätzlich die spezifischere ADH-Methode angewandt. Dies deshalb, weil anzunehmen war, daß der Harn reichlich reduzierende Stoffe enthält, die nicht Alkohol sind.

Tabelle 3

Zeit	Harnmenge	ADH‰	Widmark‰	mg Subst. ADH pos.	mg Subst. Widmark pos.
9 ⁰⁰	0 ccm	0 ‰	0 ‰	0 mg	0 mg
10 ⁰⁰	2,00 ccm	0,09 ‰	0,145 ‰	0,180 mg	0,290 mg
11 ⁰⁰	1,00 ccm	0 ‰	0,185 ‰	0 mg	0,185 mg
12 ⁰⁰	2,00 ccm	0,19 ‰	0,245 ‰	0,380 mg	0,490 mg
14 ⁰⁰	0 ccm	0 ‰	0 ‰	0 mg	0 mg

Bei der zweiten Versuchsreihe bekamen 2 mal 4 Ratten 50%-igen Alkohol zu 2,5 g/kg. Der Harn wurde aufgefangen und untersucht wie im Versuch 1.

Es wurden je 4 Ratten in einen Diuresekäfig gesetzt. Die Bestimmung erfolgte nach der Widmarkmethode.

Tabelle 3a

Zeit	Menge	‰	mg
15'	0 ccm	0 ‰	0 mg
30'	2,00 ccm	3,01 ‰	6,02 mg
45'	0 ccm	0 ‰	0 mg
60'	1,00 ccm	3,30 ‰	3,30 mg
90'	1,50 ccm	2,85 ‰	4,27 mg
150'	1,40 ccm	1,59 ‰	2,23 mg
180'	0 ccm	0 ‰	0 mg
240'	0,50 ccm	1,30 ‰	0,75 mg
360'	0,80 ccm	1,35 ‰	1,08 mg
7,20 ccm			17,65 mg Alkohol

Zeit	Menge	‰	mg
15'	0 ccm	0 ‰	0 mg
30'	3,00 ccm	1,02 ‰	3,06 mg
45'	0 ccm	0 ‰	0 mg
60'	2,00 ccm	1,72 ‰	3,44 mg
90'	3,00 ccm	1,86 ‰	5,58 mg
150'	1,20 ccm	1,99 ‰	2,29 mg
180'	0,30 ccm	1,64 ‰	0,49 mg
240'	1,10 ccm	1,46 ‰	1,60 mg
360'	1,80 ccm	1,33 ‰	1,39 mg
12,40 ccm			18,85 mg Alkohol

Die Werte beider Versuchsreihen zusammengezogen ergeben folgendes :

In 1 ccm Urin waren 1,86 mg Alkohol vorhanden.

Wie aus den vorangegangenen Tabellen zu ersehen ist, hat unter Berücksichtigung der Blindwerte und der erheblichen Streuung das Coffein bestimmt keinen fördernden Einfluß auf die Ausscheidung im Harn. Es findet bei dieser Dosierung keine Diurese statt. Alkohol- und Harnmenge sind in diesen Versuchen eher vermindert. Eine Erklärung für das beschriebene Verhalten des Blutes bzw. Gehirnalcohols kann hieraus jedenfalls nicht gewonnen werden.

Wir haben der Sicherheit halber geprüft, ob durch Anwesenheit von Coffein die Widmarkmethode gestört wird :

Wir versetzten 1 ccm Blut von bekanntem Alkoholgehalt mit 1 mg Coffein in 0,1 ccm NaCl gelöst. Bei dem Parallelversuch verfahren wir genauso, setzten hier aber nur NaCl hinzu. Beide Proben wurden nach Widmark untersucht. Ein sehr geringfügiger Einfluß scheint möglicherweise vorhanden zu sein, und zwar im Sinne einer Erhöhung der Widmarkwert. Ihn zu klären, war nicht Aufgabe dieser Arbeit.

Nur 0,1 ccm NaCl

0,925 ‰ $\approx$ 100 ‰

1,115 ‰ $\approx$ 100 ‰

2,170 ‰ $\approx$ 100 ‰

1 mg Coffein in 0,1 ccm NaCl gelöst

0,945 ‰ $\approx$ 102,1 ‰

1,145 ‰ $\approx$ 102,7 ‰

2,215 ‰ $\approx$ 102,0 ‰

Z u s a m m e n f a s s u n g

Es wurde geprüft, ob die Werte für Äthylalkohol im Hirn und Blut einer Ratte durch gleichzeitige Gabe von Coffein verändert wird und wenn ja, in welchem Sinne.

Es ergab sich, daß bei Eingabe des Alkohol-Coffeingemisches in den Magen die Werte im Blut und Hirn über die ganzen Versuche eindeutig niedriger - etwa halb so hoch-liegen als bei Zuführung von Alkohol allein.

Es wurden erste Versuche unternommen, um den Mechanismus dieses auffallenden Verhaltens zu klären.

Da die Versuche aus äußeren Gründen hier abgebrochen werden mußten, haben wir uns damit begnügt, diesen an sich höchst merkwürdigen Befund zu beschreiben und die dazu notwendige Methode zu erarbeiten.

Was besagen nun die Ergebnisse ? Während der ganzen Versuchsreihe stimmen die Blut- und Hirnwerte sehr gut überein.

Stomachal zugeführter Alkohol bewirkt im Rattenversuch bei Anwesenheit von Coffein nur etwa halb so hohe Blut- bzw. Hirnalkoholwerte wie in der Kontrolle ohne Coffein.

Es ist interessant, daß gegen Ende des Versuches die Differenz zwischen Blut- und Hirnalkoholwerten immer größer wird, und zwar in dem Sinne, daß die Hirnalkoholwerte schneller abnehmen als die des Blutes.

Literatur

- F r i d r i c h , H. : Versuche über die Wirkung von Cardiazol, Coffein und Theophyllin auf die Blut- Hirn-schranke und die Permeabilität des Zentralnervensystems.
Med. Diss. 1962, Frankfurt/M.
- P u s c h , H. : Experimentelle Untersuchungen über den Verlauf der Blutalkoholkurve bei protrahierter Alkoholaufnahme und bei Coffeingabe.
Med. Diss. v. 27. Juni 1939, Göttingen
- S c h e l b , H. : Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung protrahierter Alkoholaufnahme auf die Leistungsfähigkeit und über die ernüchternde Wirkung von Kaffee.
Med. Diss. 1938, Göttingen
- M e y e r , K. H. : Experimentelle Untersuchungen über das Verhältnis des Blutalkohols zum Alkoholgehalt des Gehirns.
Med. Diss. 1957, Bonn
- E l b e l - S c h l e y e r : Blutalkohol
1956, Stuttgart
- H e r o l d , K. : Über die Verteilung des Äthylalkohols im Gehirn.
Habilitationsschrift 1960, Leipzig
- K o o p m a n n , H. und K e m p s k i , H. : Beobachtungen über den Einfluß von Kaffeege-
nuß auf den Blutalkoholgehalt und über den forensischen Wert des Urinalkoholgehalts
Münchener Med. Wochenschrift, 84/1937, S. 780
- G e t t l e r , F r e i r e i c h , S c h w a r t z :
Am. J. clin. Path. 1944, 14., 365
- v. R o e s s l e und R o u l e t , F. :
Maß und Zahl in der Pathologie
Wien 1932
- H u t t a r y , G. : Beeinflussung der Durchgängigkeit der Blut-
Hirn-Schranke für Salicylsäure durch Purinkörper
Diss. Frankfurt/M. 1962

Gerchow, J. und V. Sachs:

Experimentelle Untersuchungen über das
"Promille-Ex".

Privatdruck des Bundes für alkoholfreien Verkehr
e.V. 1959, Kiel

Grüner, O. und Federlin, C.:

Über den Verlauf der Blutalkoholkurve nach
Coffeingaben.

Blutalkohol, Wissenschaftliche Zeitschrift für
die Medizinische und Juristische Praxis.

Band 3, Heft 4 Oktober 1965

Herrn Professor Dr. Gert Taubmann möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas zu dieser Dissertation und für die Hilfe und Beratung bei der Durchführung der Arbeit meinen aufrichtigen Dank aussprechen.

Lebenslauf

Am 24. August 1935 wurde ich als Sohn des Zahnarztes Dr. Otto Schlotthauer und seiner Ehefrau Dr. Johanna Schlotthauer, geb. Simsen in Kassel geboren.

Nach fünfjähriger Grundschulzeit besuchte ich ab 1947 das Realgymnasium in Fritzlar und bestand 1957 an der Christophorus-Schule Oberurff das Abitur.

Zum S. S. 1957 immatrikulierte ich mich an der Philipps-Universität in Marburg/L., um Zahnheilkunde zu studieren. Ich besuchte die Universitäten Marburg, Heidelberg, Berlin, Frankfurt/M. und legte im Februar 1963 mein Staatsexamen in Frankfurt/M. ab.

U. Schlotthauer

A k a d e m i s c h e L e h r e r

Meine Lehrer in den Hauptvorlesungen des vorklinischen Studiums waren :

Rollhäuser, Janke, Niessing, Kutscher, Schaefer, Petry, Rosemann.

In den Hauptvorlesungen des klinischen Studiums hörte ich :

Harndt, Stein, Trautmann, Mathis, von Reckow, Hauser, Kuck, Kleinschmidt, Landes, Kewitz

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/M. als Dissertation eingereichte Arbeit mit dem Titel :

"Nachweis von Alkohol im Gehirn, Untersuchung zur Methode. Beeinflussung des Alkoholspiegels durch Coffein."

im Pharmakologischen Institut der Universität unter Leitung von Herrn Professor Dr. med. Taubmann allein durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

